



**ÚVN**

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice  
Praha

# **Použití rekonvalescentní plazmy při léčbě onemocnění pacientů s COVID-19 a předběžné výsledky studie RESCOVID-19**

**plk.gšt.MUDr.Miloš Bohoněk, Ph.D.**

**20.KONFERENCE SPOLEČNOSTI  
VOJENSKÉ MEDICÍNY ČLS JEP**

**Praha 8.- 9.11.2022**

# Úvod

**Při náhlém vzplanutí epidemie nové virové infekce, která zasáhne rozsáhlou populaci vnímavých osob, není cílená léčba a profylaxe onemocnění možná, dokud není specifická antivirová terapie nebo vakcína**

- Typický příklad = pandemie SARS-CoV-2, kdy kauzální léčba, profylaxe i prevence byly / jsou dlouho předmětem diskusí, výzkumu a sbírání zkušeností

**RP = jedna z možných a dostupných léčebných alternativ:**

- Podání protilatek anti-SARS-CoV-2 v RP = způsob pasivní specifické imunizace s očekávatelnou léčebnou odpovědí
- Existoval i předpoklad výroby Ig koncentrátů z RP
- Zkušenosti z předchozích epidemických nákaz způsobených koronaviry (SARS-CoV-1, MERS-CoV) = příslib, že RP obsahuje neutralizační protilátky proti příslušnému viru (zdroj jejího léčebného potenciálu)
- Spekulovaly se i další imunitní mechanismy (protilátkami indukovaná buněčná cytotoxicita, fagocytóza...)



**ÚVN**

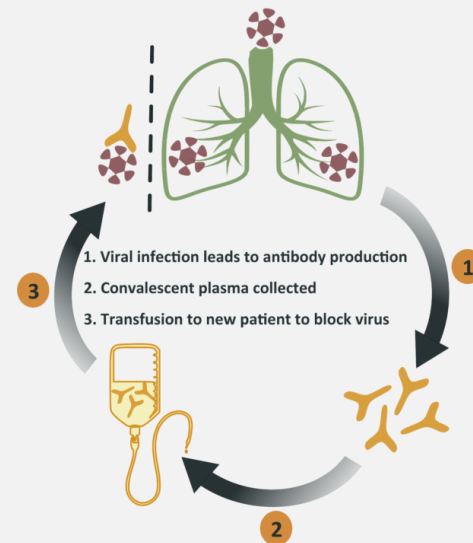
ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice Praha

# Imunitní léčba rekonvalescentní plazmou

**Předpoklad:  
RP má přímé  
antivirové (virus  
neutralizační)  
vlastnosti**

**RP je  
transfundována  
pacientovi  
s covid-19**

## Convalescent Plasma for COVID-19

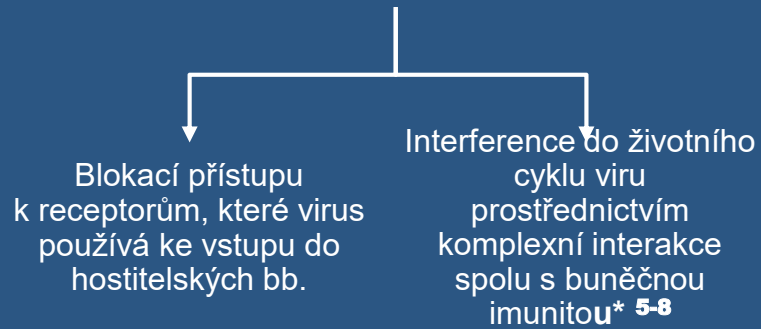


**Anti-SARS-CoV-2  
sérokonzervce u  
pacienta po covid-19  
(po infekci SARS-  
CoV-2)**

**Pacient po zotavení (recovered patients)  
→ dárce RP**

# Mechanismy účinku virus neutralizačních protilátek

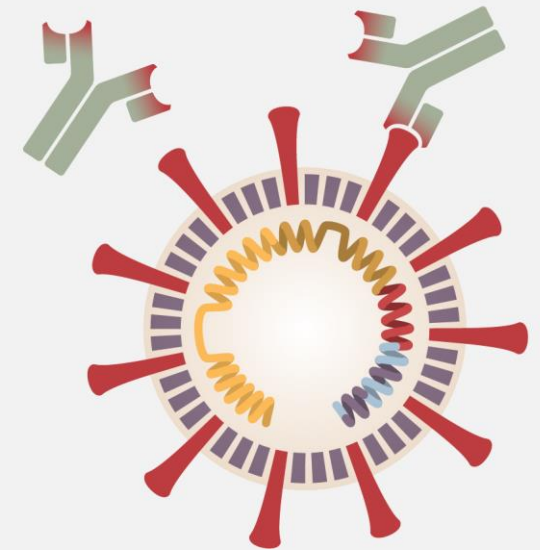
## Jak Ab inhibují virus? <sup>1-4</sup>



Neutralizační Ab – jeden z mechanismů imunity

**Přítomnost a výše (titr) VNP je klíčový parametr pro výběr RP a pro hodnocení účinnosti vakcín**

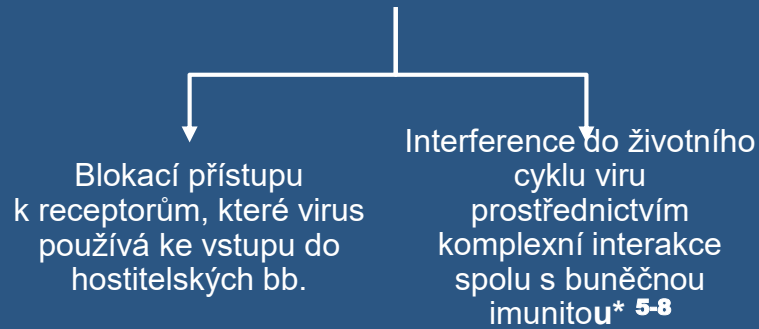
**Neutralizační aktivita = nežádanejší mechanismus předpokládané protektivní imunity**



(1) Burton, D (2002). *Nat Rev Immunol* 2, 706–713; (2) Payne S (2017). *Viruses: Chapter 6 - Immunity and Resistance to Viruses*, Editor(s): Susan Payne, Academic Press; (3) Coughlin MM (2012). *Rev Med Virol*. 22(1):2–17.; (4) Zhou G et al. (2020). *Int J Biol Sci*;16(10):1718–1723; (5) Murin CD et al. (2019). *Nat Microbiol* 4, 734–747, (6) Carragher DM et al. (2008). *J Immunol*;181(6):4168-4176; (7) Laidlaw BJ et al. (2013). *PLoS Pathog* 9(3): e1003207; (8) Enayatkhani M et al. (2020). *PLoS Pathog* 9(3): e1003207; (9) VanBlargan LA et al. (2016). *Microbiol Mol Biol Rev* 80(4):989-1010; <https://doi.org/10.1128/MMBR.00024-15>

# Mechanismy účinku virus neutralizačních protilátek

## Jak Ab inhibují virus? <sup>1-4</sup>



**Neutralizační Ab – jeden z mechanismů imunity**

**Přítomnost a výše (titr) VNP je klíčový parametr pro výběr RP a pro hodnocení účinnosti vakcín**

## S-specifické VNP interferují s navázáním viru a/nebo jeho proniknutím do hostitelské buňky



**Přímá blokáce přístupu k receptoru ACE2 vazbou na RBM v RBD**



**Stérická interference vazby RBD distálně od RBM**



**Prevence alternativního připojení k odlišným receptorům vazbou na S1**



**Zamezení fúze membrány vazbou na S2**

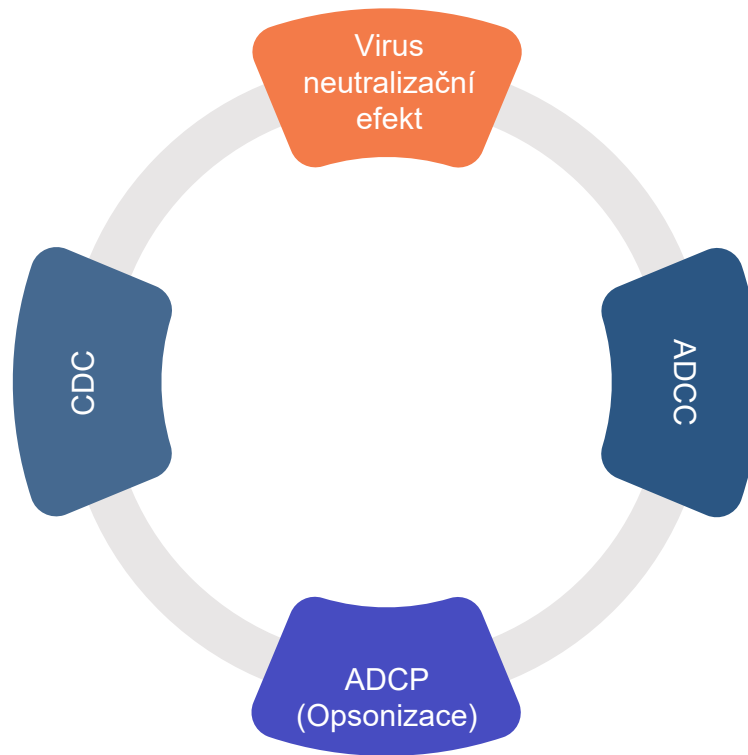
RBD = Receptor Binding Domain  
RBM = Receptor Binding Motif

(1) Burton, D (2002). *Nat Rev Immunol* 2, 706–713; (2) Payne S (2017). *Viruses: Chapter 6 - Immunity and Resistance to Viruses*, Editor(s): Susan Payne, Academic Press; (3) Coughlin MM (2012). *Rev Med Virol*. 22(1):2–17.; (4) Zhou G et al. (2020). *Int J Biol Sci*;16(10):1718–1723; (5) Murin CD et al. (2019). *Nat Microbiol* 4, 734–747, (6) Carragher DM et al. (2008). *J Immunol*;181(6):4168–4176; (7) Laidlaw BJ et al. (2013). *PLoS Pathog* 9(3): e1003207; (8) Enayatkhani M et al. (2020). *PLoS Pathog* 9(3): e1003207; (9) VanBlargan LA et al. (2016). *Microbiol Mol Biol Rev* 80(4):989-1010; <https://doi.org/10.1128/MMBR.00024-15>

# Mechanismy léčby RP

Rekonvalescentní plazma a Monoklonální protilátky se neliší svým principem účinku

**Ab vazbou na spike protein  
blokují vstup viru do buněk .**



**Ab svou vazbou aktivují  
komplementový systém .**

**Ab vazbou na infikované buňky  
spouštějí prostřednictvím NK  
buněk apoptózu**

**Ab svou vazbou ztraktivňují  
virové částice i infikované buňky pro fagocyty.**

# Historie použití RP

- „Hyperimunní sérum“ - od konce 19. století až do nástupu éry antibiotik používáno k prevenci a léčbě řady bakteriálních (záškrť, pneumokokové a meningokokové infekce) i virových infekcí (spalničky, příušnice apod.).
- Španělská chřipka (H1N1, 1918-20)
  - první rozsáhlejší použití RP
  - v několika tehdejších publikacích je uváděno snížení smrtosti chřipkové pneumonie
- Před SARS-CoV-2 se RP používala k léčbě eboly, blízkovýchodního respiračního syndromu (MERS-CoV), ptačí chřipky, pandemické chřipky H1N1 a SARS-CoV-1
- Argentina - RP je léčebným standardem v péči o pacienty s hemoragickou horečkou vyvolanou virem Junin s popisovanou prevencí až 90 % úmrtí
- Specifické imunoglobuliny - do dnešní doby účinná terapie a profylaxe mnoha virových onemocnění (vzteklina, hepatitis A i B, kongenitální CMV apod.)



**ÚVN**

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice Praha

# Historie použití RP

Přes dlouhou historii a četné použití RP s příznivým terapeutickým efektem ale chyběly robustní důkazy o její bezpečnosti a účinnosti, které by byly získány z klasicky prováděných klinických studií.

*Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. J Infect Dis 2015; 211: 80-90*

- systematický přezkum a metaanalýza 32 publikací o použití RP při léčbě akutních respiračních infekcí virové etiologie
- potvrdil statisticky významné snížení úmrtnosti (až 75%), zvláště pokud byla RP podána brzy po nástupu příznaků onemocnění
- nicméně hodnocené studie byly obvykle nízké kvality, postrádaly kontrolní skupiny a způsoby zpracování dat nedávaly záruku, že nedocházelo k jejich určitému zkreslení



**ÚVN**

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice Praha



# RP a léčba COVID-19

- RP pro léčbu COVID-19 – naděje a léčebným program v mnoha zemích světa
- První sporadické zprávy z Číny a Itálie významně podpořila studie z 3/2020 (10 nemocných, z toho 3 na UPV) a poukázala na pravděpodobně velmi dobrou účinnost léčby RP a to i přes to, že byla podána nejčastěji až kolem 16. dne od počátku klinických obtíží

*Duan K, Liu B, Li C et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117: 9490-9496.*

- RP se velmi brzy stala hitem odborných sdělení i mediální pozornosti, byla zdůrazňována její relativní dostupnost, nízká a obecně známá rizika a v neposlední řadě bylo doporučeno vytvořit depo RP, aby tato byla k dispozici při zhoršení epidemiologické situace a opětovném šíření infekce SARS-CoV-2

*Roback JD, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges [published online ahead of print, 2020 Mar 27]. JAMA 2020; 10.1001/jama.2020.4940.*



**ÚVN**

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice Praha

# RP a léčba COVID-19

- RP se stalo národním programem v USA, metodicky řízen a průběžně vyhodnocován Mayo Clinic v Minnesotě.

*Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. Preprint. medRxiv 2020; [2020.08.12.20169359](https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20169359):*

- v multicentrické studii zhodnocena léčba RP u **35 322 pacientů** (z 2 807 nemocnic) - data potvrdovala bezpečnost RP i pozitivní efekt na přežití pacientů s covidem-19
- mj. byl **potvrzen jednoznačný přínos včasného podání RP** u závažných stavů, kdy **7denní letalita u kriticky nemocných, kteří obdrželi RP během 3 dnů od diagnózy byla 8,7% ve srovnání s 11,9 % u pacientů, kteří RP obdrželi 4 a více dní po diagnóze.** Podobné výsledky zaznamenány i u **30 denního přežití** (21,6 % oproti 26,7 %)
- důležitý faktor = koncentrace protilátek anti-SARS-CoV-2 třídy IgG obsažených v RP (vyšší hladina měla signifikantní vliv na přežití)



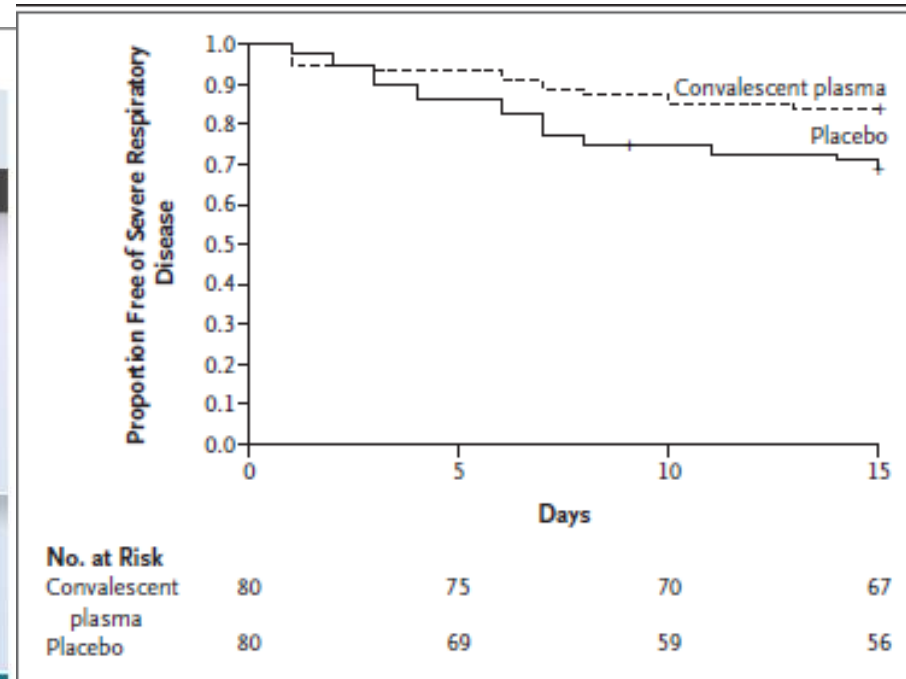
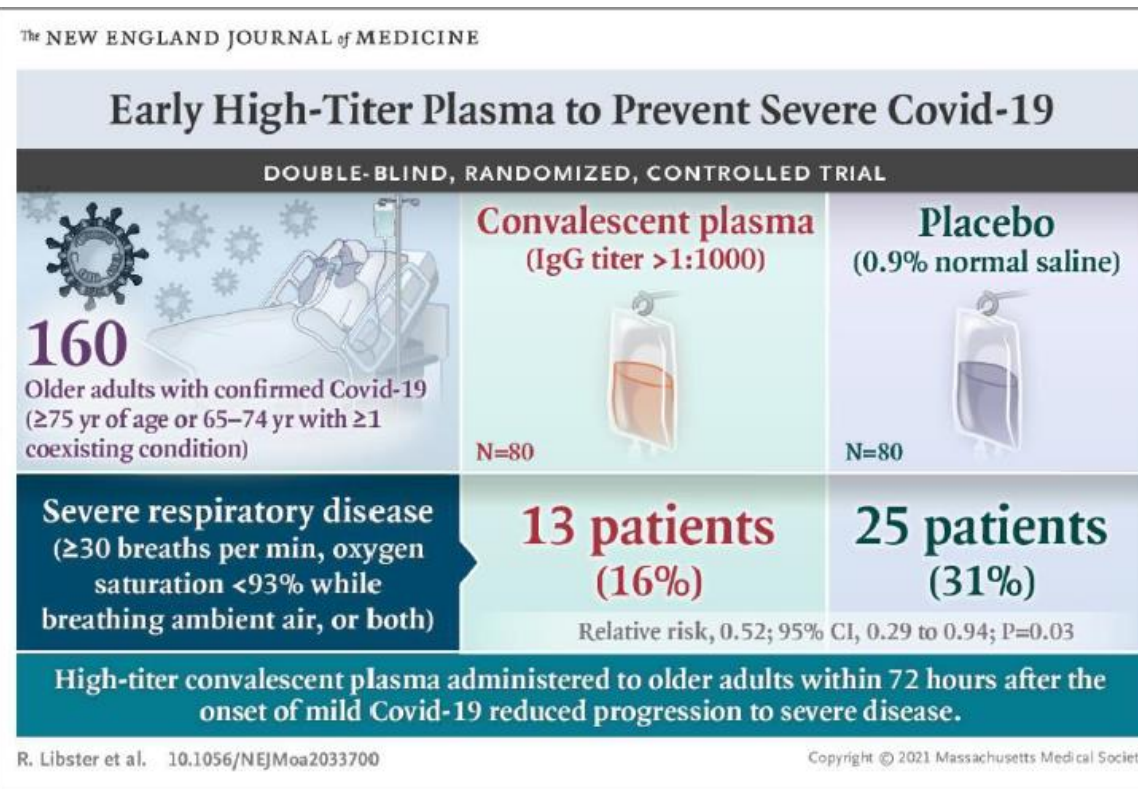
**ÚVN**

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice Praha

# RP a léčba COVID-19

- *Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. N Engl J Med. 2021:NEJMoa2033700. doi:10.1056/NEJMoa2033700.*

RP s vysokým obsahem VNP podána rizikovým seniorům do 72 hod. od prvních příznaků COVID-19  
 => **48% redukce rozvoje těžkého průběhu COVID-19**



**Figure 1.** Time to the Development of Severe Respiratory Disease Due to Coronavirus Disease 2019, According to Trial Group in the Intention-to-Treat Analysis.

Shown are Kaplan–Meier estimates of the time from the intervention (administration of convalescent plasma or placebo) to the development of severe respiratory disease. The tick marks on the curves represent the interquartile range in the Kaplan–Meier time-to-event analysis in the convalescent plasma and placebo groups.



**ÚVN**

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
 Vojenská fakultní nemocnice Praha

# ZÁSADY ÚSPĚŠNÉ TERAPIE RP

„Co nejdříve léčit rekonvalescentní plazmou s vysokým množstvím VNT. “

**01**

**TIMING**

**02**

**VNP**

**03**

**SEROKONVERZE**

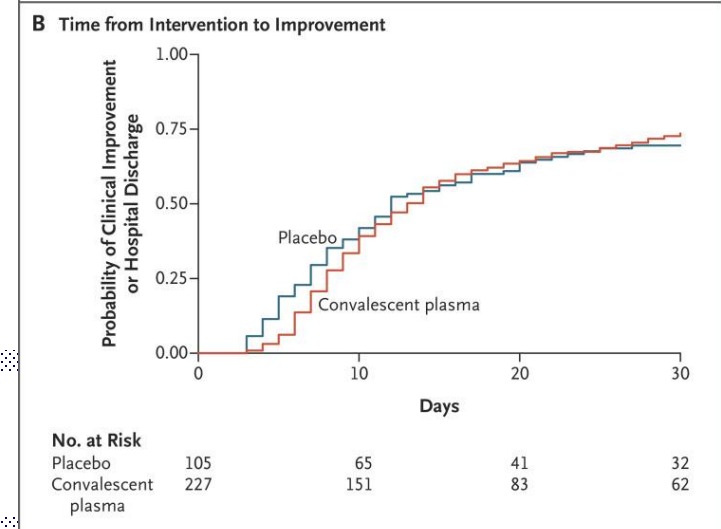
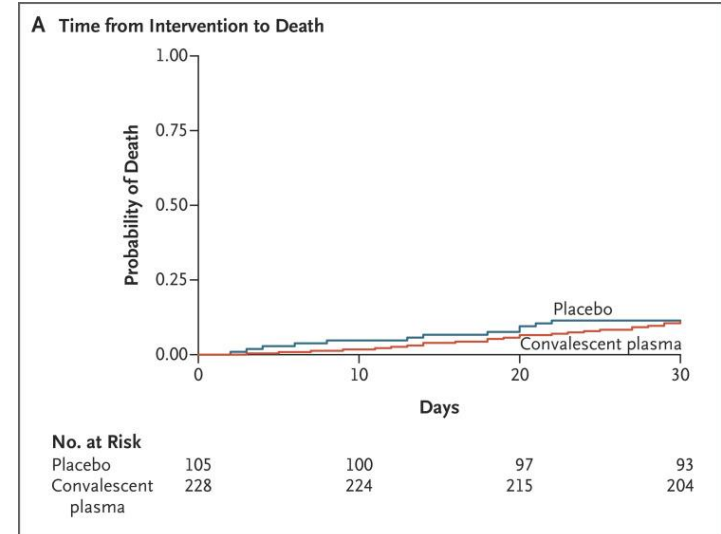
# EBM ale nebyla dostatečně silná...

- *Simonovich VA et al., A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Penumonia, N Engl J Med 2021; 384:619-623, doi: 10.1056/NEJMoa2031304*

228 pacientů léčeno RP

105 pacientů placebo

primární outcome = klinický status za 30 dní



**ÚVN**

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice Praha

# EBM ale nebyla dostatečně silná...

- **Agarwal A et al., Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial), BMJ 2020;371:m3939, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3939>**

## Convalescent Plasma in Hospitalized Adults With COVID-19 (PLACID Trial)

Multicenter, open-label, Phase 2 RCT in hospitalized adults with severe COVID-19 in India (n = 464)

### Key Inclusion Criteria:

- Aged  $\geq 18$  years
- Positive SARS-CoV-2 RT-PCR
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 200\text{--}300$  mm Hg or respiratory rate  $>24$  breaths/min with  $\text{SpO}_2 \leq 93\%$  on room air

### Key Exclusion Criteria:

- Critical illness

### Interventions:

- 2 doses of 200 mL CP, transfused 24 hours apart
- SOC

### Primary Endpoint:

- Composite of progression to severe disease (defined as  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$  mm Hg) any time within 28 days of enrollment or all-cause mortality at 28 days

### Number of Participants:

- CP (n = 235) and SOC (n = 229)

### Participant Characteristics:

- Median age was 52 years.
- 75% of participants in the CP arm and 77% in the SOC arm were men.
- Higher prevalence of diabetes in the CP arm (48%) than in SOC arm (38%).

### Outcomes:

- No difference between the arms in the primary outcome of progression to severe disease or death (occurred in 18.7% of participants in CP arm and 17.9% in SOC arm).
- A post hoc analysis evaluating outcomes among patients without detectable SARS-CoV-2 neutralizing antibody titers at baseline also revealed no benefit of CP.

### Limitations:

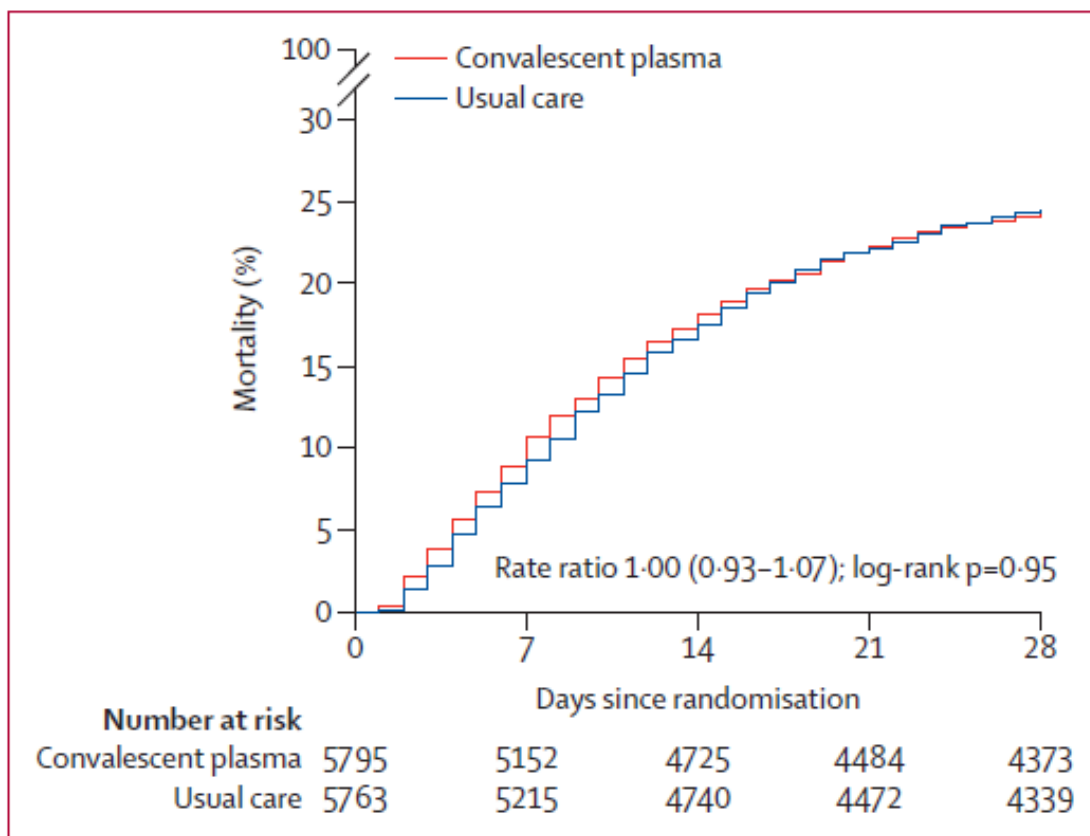
- The study was not blinded.
- SARS-CoV-2 antibody testing was not used to select donated CP units; therefore, many participants may have received CP units with low titers of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies.

### Interpretation:

- This trial did not demonstrate a benefit of CP in hospitalized patients with severe COVID-19.

# EBM ale nebyla dostatečně silná...

- **RECOVERY Collaborative Group, Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial, Lancet 2021; 397:2049-59**
  - 16.278 pacientů ve Velké Británii v období květen 2020 – leden 2021
  - neprokázán rozdíl v přežití 28 dnů u pacientů s COVID-19 léčených RP ve srovnání s pacienty bez této léčby



**ÚVN**

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Figure 2: Effect of allocation to convalescent plasma on 28-day mortality

# Výroba a použití RP v ČR

Trend použití RP k léčbě onemocnění COVID-19 byl od počátku zachycen i v ČR:

- **27.3.2020** Klinická skupina COVID při MZ ČR publikovala doporučený postup „**Specifická léčba dospělých pacientů s infekcí COVID-19**“ - podání RP bylo uvedeno spolu s remdesivirem mezi postupy „ke zvážení“

## DOPORUČENÝ POSTUP

### SPECIFICKÁ LÉČBA DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S INFEKČÍ COVID-19

Společnost infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (ČSARIM) ČLS JEP

Společnost pro transfuzní lékařství (STL) ČLS JEP

Klinická skupina COVID MZ (KS COVID)

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL)

- Jako farmakologickou léčbu navrhujeme zvážit:
  - Hydroxychlorochin (HCQ) p.o. v dávce 400 mg 2x denně 1. den, dále 2x denně 200 mg po dobu 5 dní (v případě nasazení HCQ doporučujeme pravidelnou monitoraci QT intervalu na EKG).
- Pro pacienty s plicním selháním vzniklým v důsledku infekce COVID-19 a nutností umělé plicní ventilace nebo mimotělní podpory plic typu ECMO navrhujeme (za předpokladu dostupnosti uvedených postupů) zvážit:
  - Remdesivir 200 mg i.v. 1. den, následně 100 mg denně po dobu 9 dní,
  - podání kovalescentní plazmy obsahující SARS-CoV-2 specifické protilátky.
- Rutinní použití jiných experimentálních postupů a farmak nedoporučujeme.

3. Autorský tým (abecedně)

- Bohoněk Miloš<sup>1</sup>
- Černý Vladimír (editor)<sup>2</sup>
- Duška František<sup>3</sup>
- Holub Michal<sup>4</sup>
- Chlíbek Roman<sup>5</sup>
- Kümpel Petr<sup>6</sup>
- Plíšek Stanislav<sup>7</sup>
- Roháčová Hana<sup>8</sup>
- Smetana Jan<sup>5</sup>
- Velík Jakub<sup>9</sup>





# Výroba a použití RP v ČR

- **20.4.2020 zahájena výroba RP v ČR** (Thomayerova nemocnice Praha) a v 1.pol.2020 se postupně zapojilo 11 ZTS
- **30. 4. 2020** multioborový „**DP pro použití RP v léčbě dospělých pac. s COVID-19**“.

DOPORUČENÝ POSTUP „COVID-19“

## DOPORUČENÝ POSTUP PRO POUŽITÍ REKONVALESCENTNÍ PLAZMY V LÉČBĚ DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S COVID-19

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (ČSARIM) ČLS JEP  
Česká společnost intenzivní medicíny (ČSIM) ČLS JEP  
Společnost pro transfuzní lékařství (STL) ČLS JEP  
Společnost infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP  
Klinická skupina COVID MZ (KS COVID)

4. Autorský tým (abecedně, bez titulů)

- Balík Martin (ČSIM ČLS JEP) (1)
- Bohoněk Miloš (editor, STL ČLS JEP) (2)
- Černý Vladimír (editor, KS COVID, ČSARIM ČLS JEP) (3)
- Holub Michal (SIL ČLS JEP) (4)
- Kůmpel Petr (SIL ČLS JEP) (5)
- Plíšek Stanislav (KS COVID, SIL ČLS JEP) (6)
- Roháčová Hana (KS COVID, SIL ČLS JEP) (7)

Verze: 1

Datum finální editace: 22/04/2020

- RP je účinná spíše při profylaxi než při léčbě rozvinutého onemocnění
- účinnost závisí na obsahu virus neutralizačních protilátek
- léčba RP nemá dostatečnou EBM
- doporučené sledované klinické ukazatele
- Příloha 3 – Postupy a kritéria pro odběr RP, specifikace plazmy – titr VNT  $\geq$  320



**ÚVN**

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice Praha

# OOP SÚKL 05-2020

Kód	NAZ	DOP	CES	TYP	MJD	UHR 1	UHR 2	LEG_UHR	LIM	OME	IND	ATC
0007901	Plná krev		INF	12	T.U.	1 448,84		S	B			B05AX01
0007905	Erytrocyty z odběru plné krve		INF	12	T.U.	1 448,84		S	B			B05AX01
0007917	Erytrocyty bez buffy coatu resuspendované		INF	12	T.U.	2 217,73		S	B			B05AX01
0007955	Erytrocyty deleukotizované		INF	12	T.U.	2 707,83		S	B			B05AX01
0007956	Erytrocyty deleukotizované u lůžka pacienta (bed side)		INF	12	T.U.	2 217,73		S	B			B05AX01
0007957	Erytrocyty deleukotizované-pediatr. jednotka		INF	12	ks	1 700,09		S	B			B05AX01
0007961	Erytrocyty deleukotizované pro výměnnou transfuzi		INF	12	ks	4 434,33		S	S		P	B05AX01
0007962	Erytrocyty deleukotizované pro intrauterinní transfuzi		INF	12	ks	4 434,33		S	S		P	B05AX01
0007963	Erytrocyty z aferézy resuspendované		INF	12	T.U.	2 217,73		S	B			B05AX01
0007964	Erytrocyty z aferézy deleukotizované		INF	12	T.U.	2 707,83		S	B			B05AX01
0007965	Erytrocyty deleukotizované kryokonzerované		INF	12	T.U.	11 790,67		S	B		P	B05AX01
0007966	Erytrocyty z aferézy deleukotizované kryokonzerované		INF	12	T.U.	11 790,67		S	B		P	B05AX01
0007967	Plná krev deleukotizovaná pro univerzální podání	krevní skupiny O s nízkým titrem anti-A a anti-B	INF	12	T.U.	7 815,60		S	B		P	B05AX01
0107930	Trombocyty z plné krve		INF	12	T.U.	1 500,39		S	B			B05AX02
0107931	Trombocyty z aferézy	minim.200 mld TRC	INF	12	T.D.	8 752,28		S	B			B05AX02
0107935	Trombocyty z buffy coatu směsné	minim.200 mld TRC	INF	12	T.D.	7 799,05		S	B			B05AX02
0107936	Trombocyty z buffy coatu směsné deleukotizované	minim.200 mld TRC	INF	12	T.D.	9 095,51		S	B			B05AX02
0107937	Trombocyty z buffy coatu směsné deleukotizované-pediatriká jednotka		INF	12	ks	4 376,50		S	B			B05AX02
0107952	Trombocyty z aferézy deleukotizované	minim. 300 mld TRC	INF	12	T.D.	15 210,45		S	B			B05AX02
0107958	Trombocyty z odběru PK - deleukotizované		INF	12	T.U.	2 503,18		S	B			B05AX02
0107959	Trombocyty z aferézy deleukotizované	minim. 200 mld TRC	INF	12	T.D.	10 406,31		S	B			B05AX02
0107960	Trombocyty z aferézy deleukotizované	méně než 200 mld TRC	INF	12	ks	4 139,94		S	B			B05AX02
0107961	Trombocyty patogen-inaktivované	minim. 200 mld TRC	INF	12	T.D.	10 406,31	14 565,42	S	B		P	B05AX02
0107962	Trombocyty patogen-inaktivované	minim. 300 mld TRC	INF	12	T.D.	15 210,45	18 242,30	S	B		P	B05AX02
0107963	Trombocyty z aferézy deleukotizované kryokonzervované		INF	12	T.D.	18 398,23		S	B		P	B05AX01
0107964	Trombocyty z buffy-coatu směsné deleukotizované kryokonzervované		INF	12	T.D.	12 222,14		S	B		P	B05AX01
0207921	Plazma čerstvá zmrazená	pro klinické použití	INF	12	T.U.	1 247,86		S	B		P	B05AX03
0207922	Plazma patogen-inaktivovaná	pro klinické použití	INF	12	T.U.	1 247,86	2 581,50	S	B		P	B05XA03
0207925	K-plazma	pro klinické použití	INF	12	T.U.	1 247,86		S	B		P	B05AX03
0207926	Kryoprotein		INF	12	T.U.	3 142,45		S	B			B05AX
0207927	Kryoprotein z 1 lt plazmy		INF	12	T.D.	7 110,00		S	B			B05AX
0207928*	Plazma rekonalescentní		INF	12	T.U.	2 503,40		S	B		P	B05AX03
0207929*	Plazma rekonalescentní patogen-inaktivovaná		INF	12	T.U.	3 320,86		S	B		P	B05XA03
0307934	Granulocyty z aferézy		INF	12	T.D.	15 141,51		S	B		P	B05AX




**EUROPEAN COMMISSION**  
DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY


Directorate B - Health systems, medical products and innovation  
B4 – Medical products: quality, safety, innovation

 Ref. Ares(2020)3256185 - 23/06/2020

 Ref. Ares(2020)

Brussels,  
SANTÉ B4/DF/

 Ref. Ares(2020)7213671 - 30/11/2020

 Ref. Ares(2021)1739358 - 10/03/2021

## **An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion**

### **Guidance on collection, testing, processing, storage, distribution and monitored use**



**ÚVN**

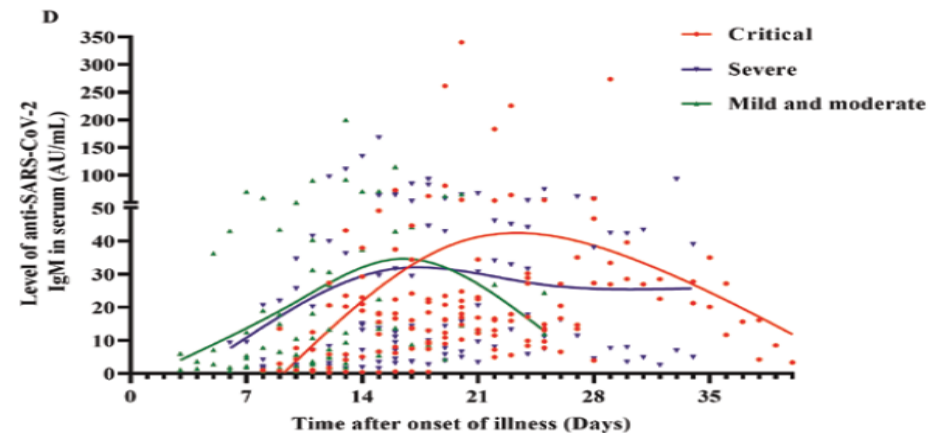
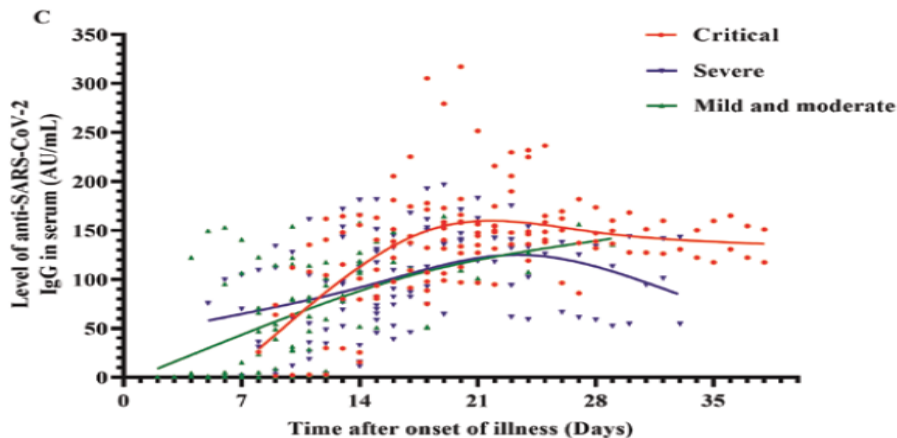
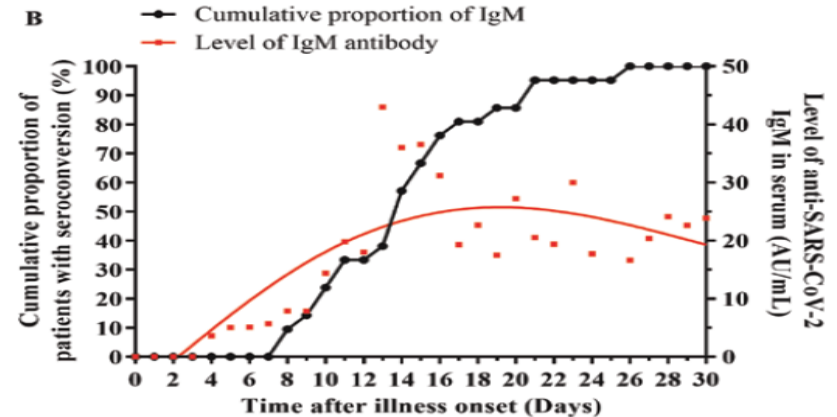
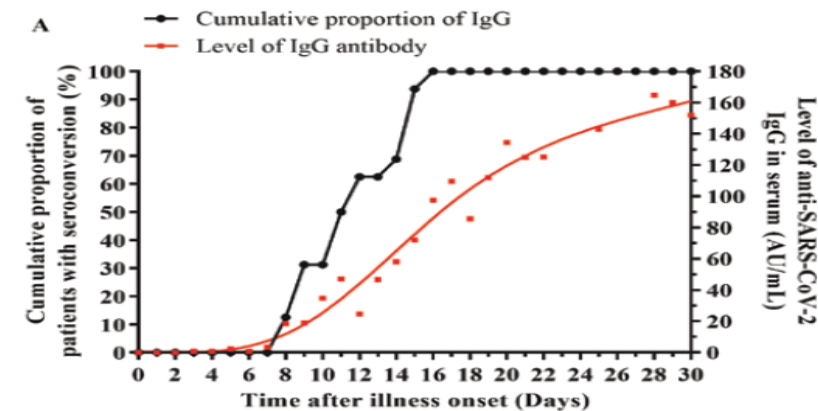
ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice Praha

# Získávání RP = náročný odborný a logistický problém:

dárci nejsou v zavedených databázích, nutný speciální nábor:

- **nestálá protilátková odpověď** po prodělání infekce SARS-CoV-2, zdaleka ne každý, kdo prodělal infekci SARS-CoV-2, je vhodným dárce a pokud ano, je potřeba jej odebrat ve vhodný čas a pouze po omezenou dobu

*Jiuxin Qu, Chi Wu, Xiaoyong Li et al Profile of Immunoglobulin G and IgM Antibodies Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), Clinical Infectious Diseases, ciaa489.*



# Získávání RP = náročný odborný a logistický problém:

Odběry a zpracování RP vyžadují též nové algoritmy vyšetřování dárců i plazmy a modifikované výrobní postupy:

- prescreening
- pozvání na vlastní odběr
- provedení patogen inaktivace (kde zavedena)
- propuštění po obdržení výsledku VNT

Odběry:

- nejefektivnějším způsob = přístrojové aferetické odběry, kdy jednou plazmaferézou je možné získat až 3 TU v objemu 200-250 ml.
- 1 TU RP je možné získat i z odběrů PK



**ÚVN**

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice Praha

# Vyšetření VNT:

- Funkční test na buněčné kultuře infikované virem prokazující přítomnost virus neutralizačních protilátek
- Zpočátku „norma“  $\geq 360$ , následně  $\geq 160$ , akceptováno i  $\geq 80$
- V ČR 4 laboratoře s omezenou kapacitou:
  - VZÚ Těchonín
  - ZÚ Ostrava
  - FN Hradec Králové
  - AV České Budějovice
- Rozdílné výsledky a interpretační obtíže

## Mezilaboratorní porovnání VNT SARS-CoV-2 (červen 2020)

	Virologie ZÚ Ostrava	Lab 1 ČR	Lab 2 ČR	Lab 3 ČR	Lab Rakousko
Vzorek 1	20	neg	neg	neg	neg
Vzorek 2	2560	160	640	160	480
Vzorek 3	160	20	neg	neg	20
Vzorek 4	320	20	40	10	40
Vzorek 5	neg	neg	neg	neg	neg
Vzorek 6	2560	80	640	80	160



**ÚVN**

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice Praha

# Výroba a použití rekonvalescentní plazmy pro léčbu COVID-19 s přihlédnutím ke zkušenostem v ÚVN Praha

Miloš Bohoněk<sup>1</sup>, David Řezáč<sup>2</sup>, Michal Holub<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddělení hematologie a krevní transfuze, ÚVN Praha

<sup>2</sup>Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a ÚVN Praha

*Čas. Lék. čes. 2020; 159: 175–180*



**ÚVN**

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice Praha

# Výroba a použití RP v ČR

- **13.10. 2020 v.2 „DP pro použití RP v léčbě dospělých pac. s COVID-19“.**

DOPORUČENÝ POSTUP „COVID-19“

## DOPORUČENÝ POSTUP PRO POUŽITÍ REKONVALESCENTNÍ PLAZMY V LÉČBĚ DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S COVID-19

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (ČSARIM) ČLS JEP

Česká společnost intenzivní medicíny (ČSIM) ČLS JEP

Společnost pro transfuzní lékařství (STL) ČLS JEP

Společnost infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP

Česká pneumologická a fizeologická společnost (ČPFS) ČLS JEP

Klinická skupina COVID MZ (KS COVID)

Verze: 2

Datum finální editace: 13/10/2020

### 4. Autorský tým (abecedně, bez titulů)

- Balík Martin (ČSIM ČLS JEP) (1)
- Bohoněk Miloš (editor, STL ČLS JEP) (2)
- Černý Vladimír (editor, KS COVID, ČSARIM ČLS JEP) (3)
- Holub Michal (editor, SIL ČLS JEP) (4)
- Koblížek Vladimír (ČPFS ČLS JEP) (6)
- Kúmpel Petr (SIL ČLS JEP) (5)
- Müller Martin (7)
- Plíšek Stanislav (KS COVID, SIL ČLS JEP) (8)
- Roháčová Hana (KS COVID, SIL ČLS JEP) (9)
- Turek Petr (STL ČLS JEP) (10)
- Vašáková Martina (ČPFS ČLS JEP) (8)

- **RP podat co nejdříve – optimálně do 3 dnů od vzniku klinických příznaků**
- **vyšetřit protilátky anti-SARS-CoV-2 u pacienta**
- Příloha 1 - Doporučené sledované ukazatele klinického výsledku
- Příloha 2 - Postupy a kritéria pro odběr RP, specifikace plazmy – titr VNT  $\geq 160$  (v nouzi  $\geq 80$ )



**ÚVN**

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice Praha



Vzhledem ke značnému zájmu o použití rekonvalescentní plazmy (RP) k léčbě onemocnění covid-19, ze kterého pramení její relativní nedostatek, je nutné zdůraznit následující fakta:

1. Kauzální léčba a profylaxe onemocnění covid-19 způsobené virem SARS-CoV-2 je nadále předmětem klinického výzkumu. Tomu odpovídá i použití RP, která je sice jako forma pasivní imunizace jednou z možných terapeutických alternativ, ale **pro její účinnost a bezpečnost dosud neexistují dostatečné důkazy**.
2. Možnosti použití a výroby RP v ČR je popsáno v multioborovém **Doporučeném postupu pro použití RP v léčbě dospělých pacientů s covid-19**, verze 2, ze dne 13.10.2020, který naleznete zde:  
<https://www.transfuznispolecnost.cz/aktuality/doporuuceny-postup-pro-pouziti-rekonvalescentni-plazmy-v-lecbe-dospelych-pacientu-s-covid-19-1748>
3. Při zvažování indikace RP je proto vhodná **velmi pečlivá klinická rozvaha a posouzení možných přínosů nebo rizik spojených s touto léčbou a kvalitou dostupné RP**. Přesto, že podání RP je považováno za relativně bezpečné, je nutné zvážení každé jednotlivé indikace i konkrétního přípravku z pohledu bezpečnosti, jako jsou rizika krví přenosné infekce a dalších možných nežádoucích účinků (alergické reakce, oběhové přetížení, vliv koagulačních faktorů) a vzít v úvahu, že zásadním kvalitativním parametrem je přítomnost virus neutralizačních protilátek v dostatečném titru, případně ekvivalentní hodnoty použitého imunologického protilátkového testu, která byla prokázána srovnávací korelační studií.
4. Při zvažování indikace RP je vhodné u pacienta stanovení anti-SARS-CoV-2 protilátek, protože největší klinický přínos podání RP lze předpokládat u těch nemocných s covid-19, kteří nemají dosud vytvořenou vlastní protilátkovou odpověď.

Editoři Doporučeného postupu pro použití rekonvalescentní plazmy v léčbě dospělých pacientů s covid-19

**plk. MUDr. Miloš Bohoněk, Ph.D.** Oddělení hematologie a krevní transfuze ÚVN Praha, Fakulta biomedicínského inženýrství ČVUT, katedra zdravotních oborů

**prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM.** Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem; Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové; Centrum pro výzkum a vývoj, Fakultní nemocnice Hradec Králové; Technická univerzita Liberec; Dept. of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Canada

**prof. MUDr. Michal Holub, Ph.D.** Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a ÚVN Praha



# Výroba a použití RP v ČR

## • 2.3.2021 „Mezioborové stanovisko k podání RP u pacientů s COVID-19“.

MEZIOBOROVÉ STANOVISKO  
(evidenční číslo ČSARIM: 18/2021)

Pracovní skupina (abecedně):

### K PODÁVÁNÍ REKONVALESCENTNÍ PLAZMY U PACIENTŮ S COVID-19

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (ČSARIM) ČLS JEP

Společnost pro transfuzní lékařství (STL) ČLS JEP

Společnost infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP

Česká pneumologická a ftizeologická společnost (ČPFS) ČLS JEP

- Bohoněk Miloš (editor)
- Černý Vladimír (editor)
- Holub Michal
- Dlouhý Pavel
- Vašáková Martina

V souvislosti s nárůstem počtu pacientů covid-19, kterým je v ČR podávána rekonvalescentní plazma (RP) při léčbě onemocnění covid-19 (k 31. 1. 2021 cca 4000 pacientů – nepublikovaná data), při existenci vysoké variability indikací k podávání RP mezi jednotlivými pracovišti a na základě aktuálního stavu odborného poznání o přínosu podávání RP u pacientů covid-19 formulují ČSARIM, STL, SIL a ČPFS následující stanovisko:

- 1) Podání RP lze zvážit u pacientů s prokázaným onemocněním covid-19 bez nutnosti oxygenoterapie nebo u pacientů na oxygenoterapii s nízkým průtokem kyslíku do 3 dnů od vzniku klinických příznaků a současně s negativním výsledkem imunologického testu na stanovení IgG anti-SARS-CoV-2 protilátek. Podání RP nelze považovat za standardní součást náležitě odborné péče v léčbě pacientů s covid-19.

Pozn.: Podle všech aktuálních mezinárodních doporučení je podání RP u pacientů s covid-19 doporučováno pouze tehdy, jsou-li zařazeni do klinických studií odsouhlasených etickou komisí.

- 2) Stávající stav odborného poznání naznačuje možnost příznivého efektu časného podání RP, analogicky jako u podávání monoklonálních protilátek. Z tohoto důvodu považujeme za možné i podávání RP pacientům s covid-19 bez nutnosti hospitalizace.
- 3) Efekt RP je určen hodnotou titru tzv. virus neutralizačních protilátek, tj. čím je titr vyšší, tím lze očekávat lepší klinický/léčebný efekt. Aktivitu virus-neutralizačních protilátek lze stanovit virus neutralizačním testem (VNT) provedeným na tkáňové kultuře nebo sérologickými testy prokazujícími vazbu IgG protilátek na doménu virového spike-proteinu (anti-spike ectodomain) nebo na receptorový protein (receptor-binding protein) technikami ELISA, CLIA apod. Plazma by měla dosahovat titr minimálně 160 v testu VNT nebo hodnot podle aktuálního doporučení FDA pro jednotlivé sérologické testy (viz příloha 1 stanoviska).



# Výroba a použití RP v ČR

- 2.3.2021 „Mezioborové stanovisko k podání RP u pacientů s COVID-19“.

Příloha 1

Zdroj: Stanovisko FDA k výrobě a použití rekonvalescentní plazmy (k 23. 2. 2021), dostupné zde: <https://www.fda.gov/media/141477/download>

Tests Acceptable for Use in the Manufacture of High Titer COVID-19 Convalescent Plasma		
Manufacturer (listed alphabetically)	Assay	Qualifying Result
Abbott	SARS-CoV-2 IgG (ARCHITECT and Alinityi)	Index (S/C) $\geq$ 4.5
Beckman Coulter	Access SARS-CoV-2 IgG	S/CO $\geq$ 3.3
EUROIMMUN	Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG)	Ratio $\geq$ 3.5
GenScript	cPass SARS-CoV-2 Neutralization Antibody Detection Kit	Inhibition $\geq$ 68%
Kantaro	COVID-SeroKlir, Kantaro Semi-Quantitative SARS-CoV-2 IgG Antibody Kit	Spike ELISA $>$ 47 AU/mL
Mount Sinai	COVID-19 ELISA IgG	Spike ELISA titer $\geq$ 1:2880
Ortho	VITROS Anti-SARS-CoV-2 IgG	S/C $\geq$ 9.5
Roche	Elecsys Anti-SARS-CoV-2	COI $\geq$ 109
Roche	Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	$\geq$ 132 U/mL
Siemens	ADVIA Centaur SARS-CoV-2 IgG (COV2G)	Index $\geq$ 4.8



**ÚVN**  
ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ  
VOJENSKÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE

Výroba a výdej / distribuce rekonvalescentní anti-SARS-CoV-2 plazmy v ČR v období duben 2020 - duben 2021

V období duben 2020 - duben 2021 vyrábělo v ČR rekonvalescentní plazmu postupně 24 ZTS

Období:	do září 2020 (včetně)	říjen 2020	listopad 2020	prosinec 2020	leden 2021	únor 2021	březen 2021	duben 2021	Celkem 04/2020 - 04/2021	z toho patogen inaktivovaná (4-5 ZTS)		z toho propouštěná na základě VNT (14 ZTS)	
	T.U.	T.U.	T.U.	T.U.	T.U.	T.U.	T.U.	T.U.	T.U.	T.U.	%	T.U.	%
Vyrobeno (a propuštěno) v daném období	818	1 133	3 953	3042	2593	2444	3344	1752	19 079	5 599	29	11 736	62
Vydáno / distribuováno v daném období	500	809	1 636	2129	2816	2626	2770	911	14 197	4 330	30	7 499	53
z toho pro vlastní zařízení - výdej	261	396	777	951	1349	1078	1189	475	6 476	1 615	25	2 882	45
pro jiné zdravot. zařízení	239	437	906	1178	1467	1548	1581	436	7 792	2 789	36	4 555	58

C 2010	FN Brno
C 2128	Plasmafera České Budějovice
C 2026	KN Pardubice
C 2012	ÚVN Praha
C 2008	FN Plzeň
C 2057	Nemocnice Karviná-Ráj
C 2006	FN Hradec Králové
C 2027	Nemocnice Litomyšl
C 2041	KN Liberec
C 2060	Slezská nemocnice Opava
C 2040	Nemocnice Chomutov
C 2007	KN České Budějovice
C 2001	FN Královské Vinohrady Praha
C 2011	MN Ústí nad Labem
C 2062	Nemocnice Šumperk
C 2002	VFN Praha
C 2003	Thomayerova nem. Praha
C 2009	FN Ostrava
C 2045	Baťova nemocnice Zlín
C 2059	FN Olomouc
C 2051	Nemocnice Uherské Hradiště
C 2037	Nemocnice Klatovy
C 2119	Nemocnice Sokolov
C 2088	ÚHKT Praha

RP v ČR podána **7100 pacientům v 61 nemocnicích**  
 = **5,4%** hospitalizovaných pacientům  
 z celkového počtu 131000 hospitalizací (k 30.4.2021)



**ÚVN**

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
 Vojenská fakultní nemocnice Praha

## Protokol Klinického Hodnocení

Léčivá látka: Plazma (z aferézy) rekonvalescentní anti-SARS-CoV-2, kód SÚKL 0207928

Plazma (z aferézy) rekonvalescentní patogen inaktivovaná anti-SARS-CoV-2, kód SÚKL 0207929

### Retrospektivní studie účinnosti a bezpečnosti rekonvalescentní plazmy anti-SARS-CoV-2 při léčbě onemocnění covid-19

Neintervenční retrospektivní kohortová studie s druhotným využitím dat

Autoři protokolu:

plk. MUDr. Miloš Bohoněk, PhD.

prof. MUDr. Michal Holub, PhD.

kpt. MUDr. David Řezáč

Mgr. Pavel Jakubec

Jana Janulíková, PhD.

Číslo protokolu (kód): RESCOVID-19

Datum a verze protokolu: 3.března 2021, verze 1.0

Schválení protokolu

Číslo SÚKL: 2012010001

Číslo EudraCT: není relevantní



Zadavatel studie: Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

Hlavní zkoušející: plk. MUDr. Miloš Bohoněk, PhD.

## 2. Záměr studie, studijní skupiny a veličiny

### 2.1 Záměr studie

Přes nesporné pokroky v diagnostice a léčbě onemocnění covid-19 způsobené virem SARS-CoV-2 dosud platí, že kauzální léčba a profylaxe onemocnění je nadále předmětem klinického výzkumu. Tomu odpovídá i použití RP, pro jejíž účinnost a bezpečnost zatím neexistují dostatečné důkazy.

Záměrem této studie je na základě sběru dat definovaných klinických výstupů z klinických pracovišť v ČR, která se zabývají léčbou covid-19 a při léčbě používají nebo použily RP, ověřit nebo vyloučit účinnost RP a její případný vliv na výskyt nežádoucích událostí u pacientů.

## 3. Cíle a výstupy studie

### 3.1 Primární cíl

Zhodnocení efektivity RP oproti souběžné kontrolní skupině bez léčby v závislosti na tíži průběhu covid-19 v době podání RP nezávisle na době trvání příznaků covid-19 před podáním RP u skupiny hospitalizovaných pacientů starších 18 let s tíží průběhu 3 až 6 dle stupnice ACTT, kteří nemají FRAILTY skóre vyšší než 6, a v případě podání RP, byla podána plazma s VNT  $\geq 1:80$  nebo odpovídající hodnotou protilátek vyšetřených serologickým imunologickým testem.

#### 3.1.2 Zhodnocení primárního cíle:

Primární cíl bude zhodnocen za využití statistických metod doby do propuštění z nemocnice do domácí léčby. Primární veličinou hodnocení je doba do nezhoršení klinických příznaků dle ACTT stupnice, sekundární veličiny jsou veličiny odvozené od stupnice ACTT (doba pobytu na JIP/ARO, doba na umělé plicní ventilaci, doba na oxygenoterapii). Pro kvalitativní rozlišení bude využit log-rank test rozlišení skupin, Kaplan-Meierův odhad funkce přežití pro kvantifikaci rozdílu model Coxovy regrese s prediktory rizikové skupiny dle doporučení CDC. Doplnkové kontinuální veličiny – laboratorní hodnoty jsou využity jako změny v koncentracích pro sledování bezpečnosti po podání RP a odůvodnění a validitu biologických pochodů v průběhu onemocnění. Poměry pacientů budou zhodnoceny relativními riziky.

### 3.2 Sekundární cíl

Zhodnocení efektivity RP oproti souběžné kontrolní skupině bez léčby v závislosti na tíži průběhu covid-19 v době podání RP nezávisle na hodnotě VNT nebo hladině anti-SARS-CoV-2 protilátek v přípravku a nezávisle na přítomnosti protilátek anti-SARS-CoV-2 v krvi pacienta před podáním přípravku u skupiny hospitalizovaných pacientů starších 18 let s tíží průběhu 3 až 6 dle stupnice ACTT, kteří nemají FRAILTY skóre vyšší než 6, byla podána plazma s VNT  $\geq 1:80$  nebo odpovídající hodnotou protilátek vyšetřených serologickým imunologickým testem.

### 3.3 Výzkumné cíle

- 1) Četnost nozokomiálních infekcí po podání RP.
- 2) Rozsah poškození plic u pacientů s podanou RP oproti kontrolní skupině dle nálezu na HRCT/angiografii
- 3) Dynamika poškození plic u pacientů dle nálezu na HRCT/angiografii v závislosti na nejhorším dosaženém stupni onemocnění dle ACTT stupnice a alespoň 2 hodnotami oddělenými nejhorším dosaženým stavem
- 4) Smrtnost a přežití dle doby od pozitivního PCR testu do doby podání RP
- 5) Smrtnost a přežití dle hodnoty titru VNT
- 6) Výstupy klinické studie stratifikovány s/bez použití potenciálních rizikových faktorů covid-19 dle CDC ([Certain Medical Conditions and Risk for Severe COVID-19 Illness | CDC](#))

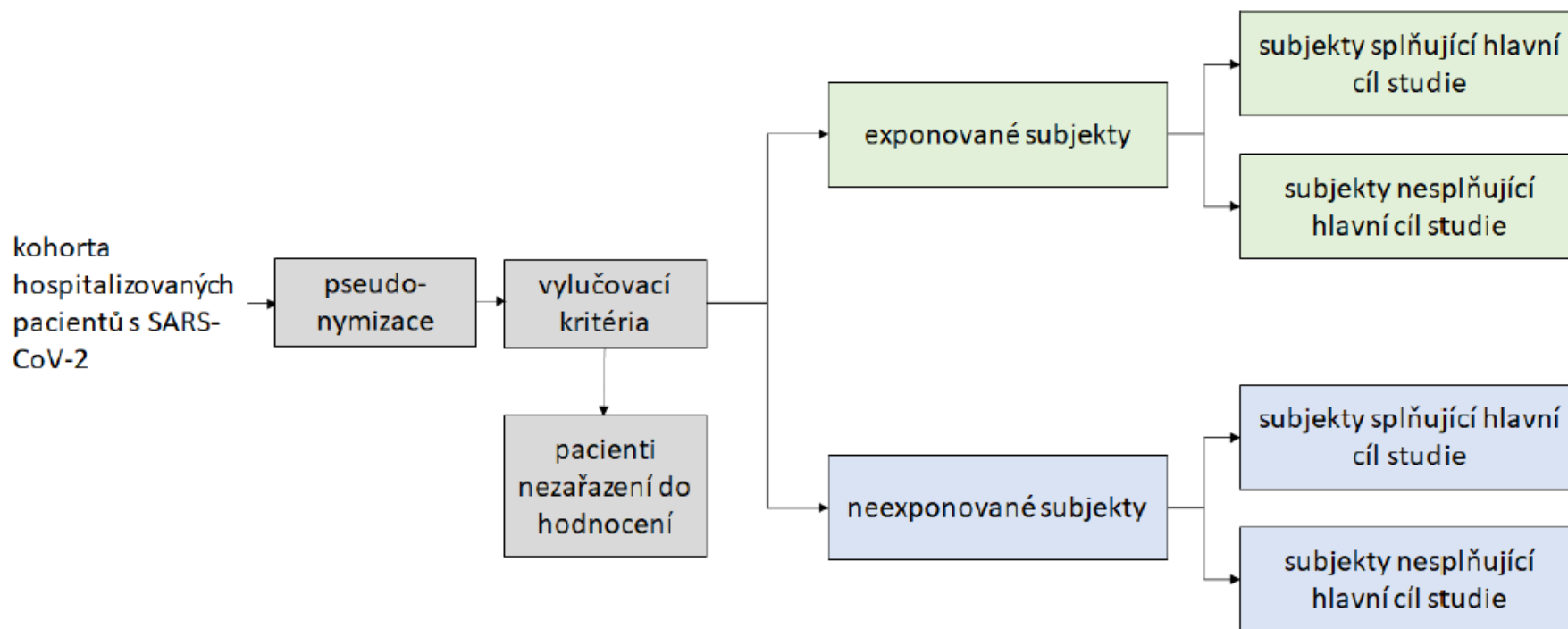


**ÚVN**

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice Praha

## 4. Design studie a zdroj dat

Retrospektivní multicentrická kohortová studie k ověření účinnosti a bezpečnosti RP anti-SARS-CoV-2 jako léčby pacientů s onemocněním covid-19 (viz vstupní kritéria). Retrospektivně budou vybrány 2 skupiny subjektů, kdy v jedné skupině byla podána RP anti-SARS-CoV-2 (skupina A), v kontrolní skupině RP podána nebyla (skupina B).



**ÚVN**

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice Praha

## RESCOVID-19 - výsledky

Celkem zařazeno 1506 pacientů ze 6 nemocnic (4/2020 – 12/2021)

*Populační charakteristiky: střední věk 70 let, 58,6 % žen, Ø BMI 29,6*

*67,7 % pacientů mělo alespoň jednu komorbiditu COVID-19 definovanou CDC.*

Hospital	Enrolled pts total (n)	Pts treated with CP (n)	Pts untreated with CP (n)
UVN	986	165	821
FNO	236	118	118
NEMCB	198	84	114
ONN	70	31	39
NEMJC	12	12	0
FNKV	4	4	0
<b>Total</b>	<b>1506</b>	<b>414</b>	<b>1092</b>



**ÚVN**

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice Praha



# RESCOVID-19 - výsledky

Výsledky **přežití** – ve srovnání s kontrolní skupinou celkově bez efektu

	Total (n)	Survived (n)	Probability of survival (%)
CP transfusion total	414	328	79.2
Control group	1092	940	86.1
CP transfusion $\leq$ 3rd day	100	87	87.0
CP transfusion $>$ 3rd day	414	325	76.4



**ÚVN**

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice Praha

# RESCOVID-19 - výsledky

Výsledky logistické regrese (přežití):

- ↑ přežití u pacientů, kteří dostali RP do 3 dnů od nástupu příznaků
- ↑ přežití u mladších pacientů
- ↓ přežití u pacientů s chron.srd.selháváním, horším ACTT a DM

	Estimate	SD	P-value	
<b>(Intercept)</b>	-123.9	14.27	< 0.0002	***
<b>ACTT at the hosp. begin.</b>	-1.07	0.1148	< 0.0002	***
<b>Birth year</b>	0.0668	0.007376	< 0.0002	***
<b>Chronic heart failure</b>	-0.5162	0.2361	0.0288	*
<b>Diabetes</b>	-0.33	0.1593	0.0383	*
<b>CP submitted within 3 days of symptoms</b>	0.8834	0.3628	0.0149	***
<b>CP not submitted</b>	0.8683	0.1808	< 0.0002	***



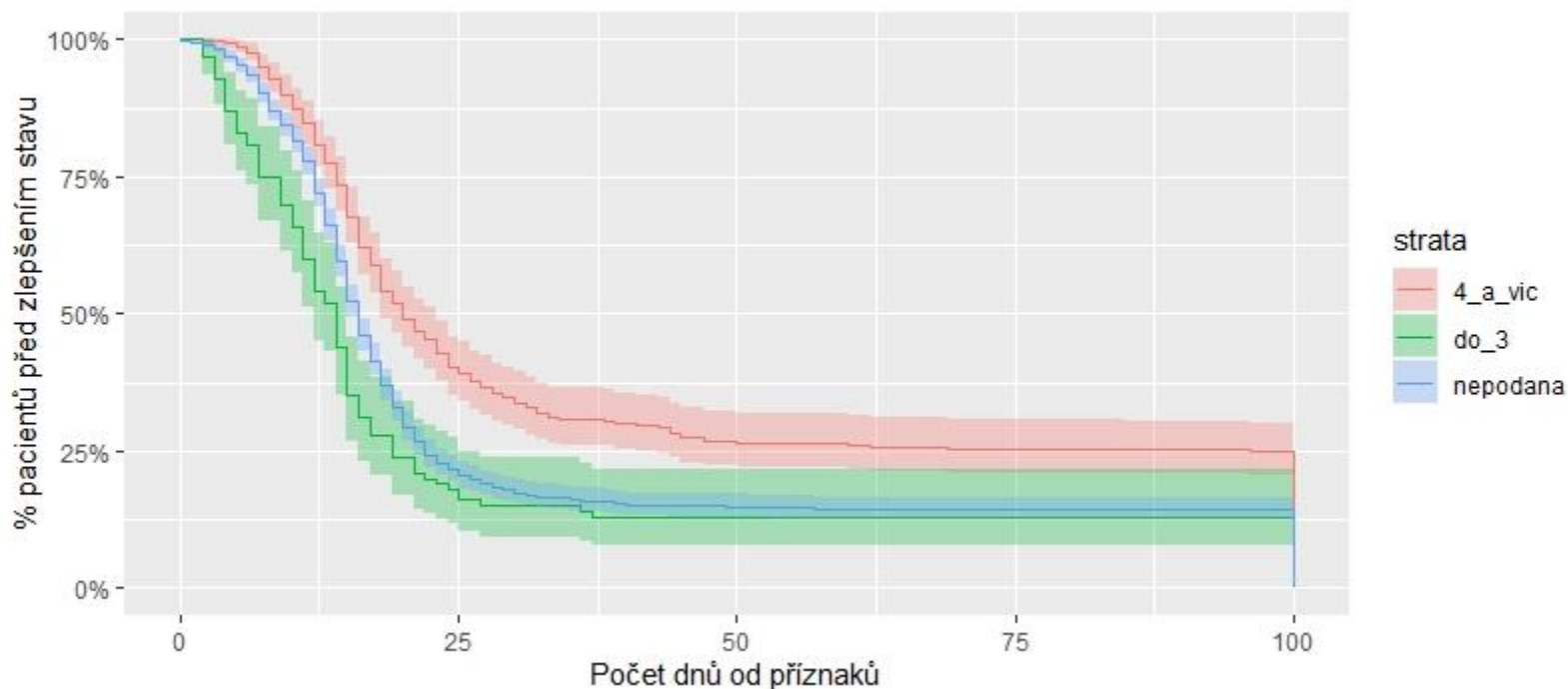
**ÚVN**

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice Praha

# RESCOVİD-19 - výsledky

Doba od počátku příznaků do **zlepšení stavu** oproti stavu při přijetí k hospitalizaci

- **Červená křivka** ukazuje, že nejpomaleji se zotavují pacienti s podáním RP po 3. dnu.
  - **Zelená křivka** ukazuje, že nejrychleji se zotavují pacienti s podáním RP do 3. dne.
- Efekt je nejsilnější v prvních 14. dnech nemoci. Naopak celkový vliv na přežití tak silný není.



**ÚVN**

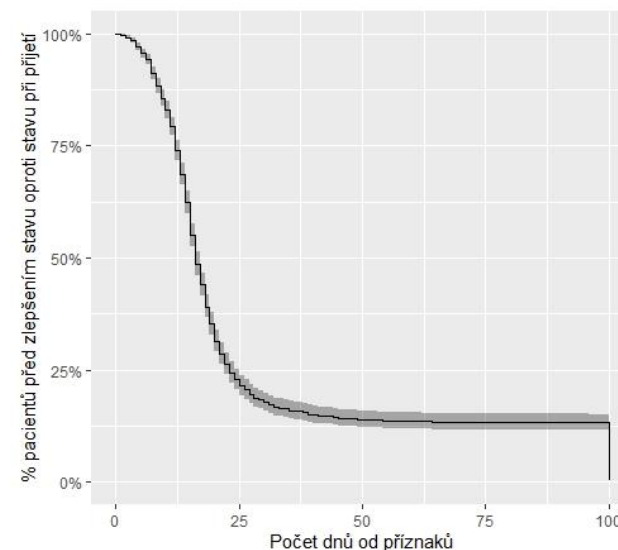
ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice Praha

# RESCOVID-19 - výsledky

Vliv jednotlivých parametrů na **zotavení** jsme vyšetřovali pomocí Coxovy regrese (viz tab.)

- Hodnoty ve sloupci *coef* vyjadřují vliv rostoucí hodnoty dané proměnné.
- Čím vyšší ACTT při přijetí k hospitalizaci, tím delší bude doba do zlepšení stavu.
- Čím vyšší je rok narození, tím kratší bude doba do zlepšení stavu
- **Podání CP do 3. dne na zotavení má větší vliv, než její nepodání** (srovnání s dobou při podání CP po 3. dnu).
- Výskyt srdečního selhávání má signifikantní vliv na prodloužení doby zotavení.
- Graf napravo ukazuje Coxův odhad křivky procenta pacientů před zlepšením stavu v závislosti na době trvání příznaků.

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z )
ACTT při přijetí	-0.29435	0.745013	0.031084	-9.47	<2E-10 ***
CP do 3. dne	0.67211	1.958365	0.117094	5.74	9.47E-09 ***
CP nepodána	0.409272	1.505722	0.064655	6.33	2.45E-10 ***
rok narození	0.019279	1.019466	0.001768	10.906	<2E-10 ***
Srdeční selhávání	-0.23607	0.789722	0.095603	-2.469	0.0135 *



# RESCOVID-19 - závěr

## Celkově neprokázán obecný přínos léčby COVID-19 pomocí RP

- ve srovnání se standardní péčí byla ve skupině RP zaznamenána ještě vyšší úmrtnost. Tato skutečnost však vyžaduje další analýzu, zejména v prvních měsících byly CP podávány převážně u těžkých případů.

### **ALE:**

- Včasné podání RP (do 3.dne) => vyšší šance na přežití
- Včasné podání RP (do 3.dne) => rychlejší zotavení

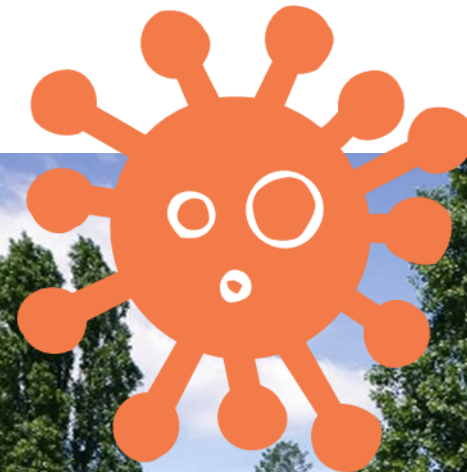
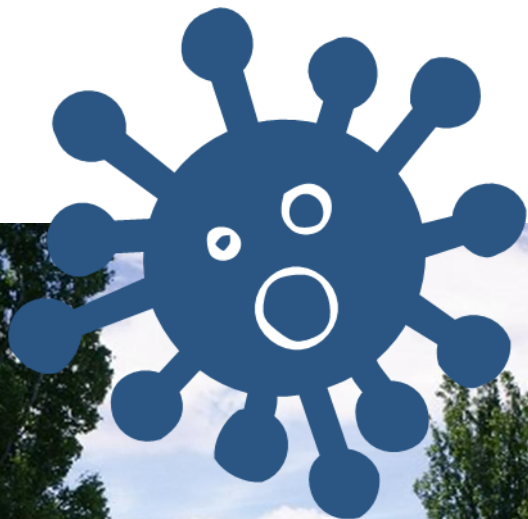
Data studie se stále vyhodnocují, včetně rozdílů mezi jednotlivými centry



**ÚVN**

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice Praha

**Děkuji za pozornost !**



[milos.bohonek@uvn.cz](mailto:milos.bohonek@uvn.cz)



**ÚVN**

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice Praha